

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

26. 3. 2004

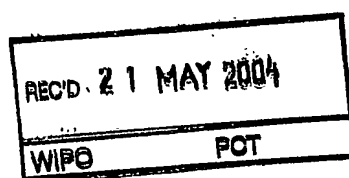
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2 0 0 3 年 3 月 2 6 日

出 願 番 号
Application Number: 特 願 2 0 0 3 - 0 8 6 1 4 1
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 3 - 0 8 6 1 4 1]

出 願 人
Applicant(s): 医 療 法 人 那 須 高 原 心 臓 消 化 器 研 究 会 新 白 河 中 央 病 院
弓 狩 康 三

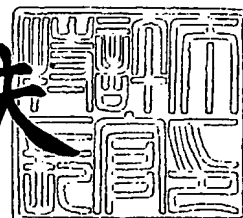


**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 4 年 4 月 2 8 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今 井 康 夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 MA88949

【提出日】 平成15年 3月26日

【あて先】 特許庁長官 殿

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県鎌倉市今泉台 7-3-8

【氏名】 弓狩康三

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県横浜市戸塚区平戸町 1197-14

【氏名】 小林隆明

【発明者】

【住所又は居所】 福島県白河市白坂字一里段 6-50

【氏名】 古谷 修

【特許出願人】

【住所又は居所】 福島県白川市白坂字三輪台 15番地

【氏名又は名称】 医療法人那須高原心臓消化器研究会新白河中央病院

【代表者】 成井 貴

【特許出願人】

【識別番号】 594183923

【氏名又は名称】 弓狩 康三

【代理人】

【識別番号】 100064687

【弁理士】

【氏名又は名称】 霜越 正夫

【電話番号】 03-5205-2384

【選任した代理人】

【識別番号】 100102668

【弁理士】

【氏名又は名称】 佐伯 憲生

【電話番号】 03-5205-2521

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 049401

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書**【発明の名称】** 血中低分子量含窒素化合物の濃度を低減させる病態改善用食品**【特許請求の範囲】**

【請求項 1】 難消化性多糖類を主成分とし、蛋白質成分の添加を制限し、必要によっては微量金属類、ビタミン類、油脂類などを添加したことを特徴とする血中低分子量含窒素化合物の濃度を低減させる病態改善用食品。

【発明の詳細な説明】**【0001】****【発明の属する技術分野】**

本発明は、腎不全または肝不全患者の血中低分子量含窒素化合物濃度を低減させることによって腎不全では血液透析療法への移行を防止し若しくは遅延させ、または当該療法の実施回数を減らし、また肝不全における高アンモニア血症の発生を予防または軽減する目的で用いることのできる病態改善用の食品に関するものである。

【0002】**【従来の技術】**

【非特許文献 1】 Wrong, O. M. & Vince, A.: Proc. Nutr. Soc., 43, 77-86 (1984)

【0003】

人および動物において、植物せんい、或いは非せんい性含水炭素が小腸で消化を受けることなく糞中窒素排泄量を増加させることは以前から知られていた。例えば、Sealock, R. R., Basinski, D. H. & Murlin, J. R.: J. Nutrition, 22 589-596 (1941)、Mason, V. C. & Palmer, R. M.: Proc. Nutr. Soc., 32, 82A, 83A (1973)、Weber, F. L. Gastroenterology: 77, 518-523 (1979) および Stephen, A., M. & Cummings, J. H.: Proc. Nutr. Soc., 38, 141A (1979) 参照。

【0004】

糞中窒素の 40～70% は腸内細菌の菌体の菌体蛋白質に由来するものであって、腸内細菌は腸内に分泌される尿素を分解して生成するアンモニアを、菌体蛋白質の合成に利用していることが知られていた (Wrong, O. M. & Vince, A.: Proc

. Nutr. Soc., 43, 77-86 (1984)、非特許文献1)。

【0005】

しかしながら、この腸内細菌の菌体蛋白合成の素材として腸内に分泌される尿素を積極的に活用させ、これによって腎不全における血中尿素濃度の低下を試みることは無かった。

【0006】

実際に行われているのは、腎不全に対しては、血中尿素窒素 (Blood Urea Nitrogen、BUN) の上昇を防ぐために、蛋白質摂取量を制限 (0.5~0.6 g / kg 体重) することが腎臓学会の治療指針 (日本腎臓学会編「腎疾患の生活指導、食事指導ガイドライン」(東京:東京医学社; 1998)) で推奨されている。蛋白質の摂取量を制限するとことに加えて、蛋白質の質については生物価の高い蛋白質 (動物性蛋白質、魚介類、全卵など) に傾けることが推奨されている。

【0007】

この目的を果たすために、腎不全食のための低グルテン小麦が推奨され高生物価低蛋白食品が腎不全用として多く開発された。さらに、必須アミノ酸をバランスよく配合された補助食品やエレメンタル・ダイエットなどが考案、利用されている。

【0008】

また、肝不全については、高生物価の高蛋白食が用いられるが、殊に、分岐鎖アミノ酸 (バリン、ロイシンおよびイソロイシン) がインスリン分泌を促し、また血液脳関門に関してトリプトファンと拮抗してトリプトファン由来の脳内アミンであるセロトニン等の形成を抑制し肝昏睡を予防~覚醒させること、またこれに配合されたアルギニンが尿素サイクルを活性化することなどから、これらのアミノ酸を含有する高カロリーの肝疾患用のエレメンタル・ダイエットが考案され、利用されている。

【0009】

しかし、これらの場合は、いずれも高い生物価の蛋白質を供給するか、あるいは配合設計された良好な濃度比のアミノ酸で構成される食品を供給することを通

して、尿素ないしアンモニアなどの低分子量含窒素化合物の供給を減らすか、または上記疾患による症状を改善する効果を期待する食品または経腸栄養剤であつて、摂取した含窒素化合物を通常の主たる代謝排泄ルート以外の、通常は主要でない他のルートによる体外への排出量を増加させてBUNを低下させる目的や機能を果たすものではない。

【0010】

したがって、腎不全においては、食物中の蛋白、アミノ酸に由来して生成する尿素などの低分子量窒素化合物が腎臓に残存する濾過能力をこえて血中に蓄積するに至ったときは、血液透析療法によって体外に排出することになる。

【0011】

肝不全において、血中アンモニア濃度の減少をはかるために、上記のような食事による方法の外に、腸管内に排出されてくるアンモニアを活性炭、あるいは陽イオン交換樹脂などの薬剤に吸着、非動化して糞便として排出、除去する手段がしばしば利用される。

【0012】

上記の目的を達成するために、食事療法による指針として下記が実施されている。

【0013】

①蛋白質の量的制限と質的向上:

蛋白質の量的制限と質的向上低蛋白食にして、窒素代謝産物の負荷を軽減させ、腎機能の低下を阻止すること。一般的に低蛋白食（腎不全：0.6 g/kg体重/日；肝不全：1.2～1.5 g/kg体重/日）で腎不全および肝不全の悪化を遅らせる効果がある。長期にわたる治療のため、栄養学的にも適切でなければならず、必須アミノ酸のバランスを整えられるように蛋白価（Protein Score）の高い食材を選ぶ必要がある（日本腎臓学会編「腎疾患の生活指導、食事指導ガイドライン」（東京：東京医学社；1998）及び渡辺明治、沖田美佐子「肝疾患の栄養診断学、肝臓病と栄養治療」（第一出版、p. 53-68, 1992））。

【0014】

②エネルギーを十分に与える:

エネルギーは1日35 kcal/kgが適当で、1,800~2,000 kcalが必要と考えられている。エネルギーが不十分だと、体蛋白の異化をもたらし、高窒素血症を増悪させ、食欲不振や貧血を助長させ、蛋白制限を行っても腎不全および肝不全を進行させる（日本腎臓学会編「腎疾患の生活指導、食事指導ガイドライン」（東京：東京医学社；1998）及び渡辺明治、沖田美佐子「肝疾患の栄養診断学、肝臓病と栄養治療」（第一出版、p. 53-68, 1992））。

【0015】

③食塩（NaCl）は、浮腫、高血圧が合併した場合、制限する:

浮腫がなく、尿量が保たれている場合は、食塩制限は1日7~10 g程度の軽い制限でよく、高血圧、うっ血性腎不全、浮腫が出現する場合には、6~7 g/日の減塩から開始する。高血圧や浮腫の場合には5 g以下に制限する。しかし、過度の減塩が循環血漿量の減少をきたし、さらに腎機能低下を促進することがあるので注意が必要である（日本腎臓学会編「腎疾患の生活指導、食事指導ガイドライン」（東京：東京医学社；1998））。

【0016】

④高カリウム血症が出現した場合、カリウムの制限をする。

【0017】

⑤水分摂取量は、浮腫傾向が生じたら食塩とともに制限するが、一般的には脱水に注意する。腎不全および肝不全の患者において、日常生活での食事の内容は精神的、肉体的に癒しの糧であると同時に、QOLの内容を評価する基準にもなっている。

【0018】

一般に、低蛋白食で必要な必須アミノ酸の量とバランスを充足するためには、全卵のような高蛋白価の食材を常用しなければならない。このため、同じ食材によるメニューに偏り、味気無いものとなり、QOLも下がることが多い。

【0019】

【発明が解決しようとする課題】

従来の技術にあっては、腎不全に対しては、摂取する蛋白質の量を減らすか、良質の蛋白質の比率を増やして摂取蛋白質の質を改善して総窒素量を減らすか、または、アミノ酸、殊に良好な組成比に組み合わせた必須アミノ酸混合物を用いて、総窒素量の少ない高生物価の食品を調製して投与している。それでも尚、血中の低分子量含窒素化合物の濃度が腎臓の濾過能力をこえた場合には血液透析療法に移行しなくてはならない。

【0020】

血液透析は通常3～4回／週の通院を必要とし、3～5時間／回の治療を受ける。この治療による患者の時間的、経済的、精神的負担は大きく、社会的にも、私的にも大きな損失となる。

【0021】

血中の低分子量含窒素化合物を血液透析によって排泄するという医療は、患者に対して時間的、経済的、肉体的、精神的に大きな負担になるのみならず透析医療費は健康保険による医療費負担を通じて社会に大きな負担となり、今後ますます増大する傾向にある。

【0022】

肝不全における昏睡は、肝臓の尿素サイクルの活性低下に起因するものであるが、肝不全のため血液中に増量してくるアンモニアもまた腸管・血液循環のサイクルにある。このアンモニアを体外に安全に排泄させる手段として、活性炭や陽イオン交換樹脂などの服用によって、これら化学物質に吸着させて糞便に排泄させるという医薬品を用いる方法が知られている。しかしながら、副作用のおそれのある吸着剤の大量の服薬は患者の大きな負担となっており、このような負担を軽減することができる解決策が求められている。

【0023】

かくして、本発明は、腎不全や肝不全疾患に伴う上述の問題点の優れた解決方法を提供することを目的とする。

【0024】

【課題を解決するための手段】

本発明者は、前項記載の目的を達成すべく鋭意研究の結果、血液透析のような

経済的、時間的負担の大きい治療方法を軽減し、また副作用の恐れがある医薬品を服用するということなしに、腸内に排出され、再吸収されて循環する低分子量含窒素化合物を腸内細菌の菌体蛋白合成の素材として利用させて固定する目的で、菌体による蛋白合成に必要なエネルギーを消化酵素によっては殆ど消化されないが、腸内細菌によっては資化できるような難消化性多糖類を食品として投与することによって上記課題を解決するすることができることを見出し、このような知見に基いて本発明を完成した。

【0025】

すなわち、本発明は、難消化性多糖類を主成分とし、蛋白質成分の添加を制限し、必要によっては微量金属類、ビタミン類、油脂類などを添加したことを特徴とする血中低分子量含窒素化合物の濃度を低減させる病態改善用食品に関する。

【0026】

【発明の実施の形態】

以下、本発明を詳細に説明する。

【0027】

難消化性多糖類または食物繊維としては、りんご、イチゴ、柑橘類などの果実に含まれるペクチン類、海藻由来のアルギン酸、フコイダン類、甲殻類由来のキチン、キトサン、またはグルコースの重合体のポリデキストロース、または糖アルコールまたはその重合体等を挙げることができる。

【0028】

これらの物質のうち、特にペクチン類はりんご、柑橘類の果実から容易に製造できるし、またりんごジュース、柑橘類ジュースを製造する際の副生物としても容易に供給できる。また、アルギン酸、フコイダン類は海藻から、またキチン、キトサンは甲殻類の殻から簡単な操作によって製造できる。また、ポリデキストロースはブドウ糖のような天然物を原料としてクエン酸存在下で重合させて製造できるものである。

【0029】

本発明の病態改善用食品に関して難消化性多糖類を主成分とするとは、この食品の固形分に占める難消化性多糖類の割合が乾物換算で約50%以上であること

を言う。

【0030】

また、蛋白質成分を制限するとは、蛋白質成分（すなわち、蛋白質およびその部分加水分解物（ペプチド））の固形分に占める割合が同じく乾物換算で約2%以下にすることを言う。

【0031】

本発明によれば、上記の難消化性多糖類を単独に、または数種類を適当な比率で配合したものに、蔗糖、果糖、ブドウ糖、糖アルコールなどの甘味料、羅漢果エキスのような天然甘味料およびクエン酸などで甘味、酸味を調整したもの、更に、要すればこれにナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩の外に、栄養上必要な各種の微量元素、例えばZn、Fe、Cu、Co、Mn、Cr、Se等を食品添加物として承認された形で、必要量を加えて強化したもの、さらに、またビタミンA、ビタミンB類（B₁、B₂、B₆、B₁₂、ニコチン酸等）、ビタミンC、ビタミンE、葉酸等のビタミン類あるいはDHAのような ω -3系脂質を適当量加えて強化したものを原体として用いて、液状（飲料）、ゼリー状、クリーム状などの形態のあるいはビスケット類、クッキー類、パン、ケーキ類の形態の、本発明による病態改善用食品を製造してこれらを単独にまた複合して腎不全、あるいは肝不全の患者に供与するのである。

【0032】

フレーバー、味（甘味、酸味）は使用目的に応じてりんご、レモン、いちご、ブルーベリー、みかん、オレンジ、ざくろ、荔枝、パイン、パパイア、バナナなどの果物のジュース、香料を加えることによって、摂取者に飽きさせないよう多様に製造でき、食品としてのバラエティをもたせることができる。

【0033】

難消化性多糖類の食事投与が、含窒素低分子物質の尿中排泄を減少させ、投与窒素の殆ど全部を糞便中に排泄させることができるという事実は、豚において実証された（山本ら、第76回日本養豚学会大会講演要旨、日養会誌、38（4）、227、2001）。山本らは、健康豚に低蛋白質飼料（窒素摂取量平均35.5g/日）にりんごジュース粕（乾物）30%添加して7日間給飼したとき、

尿中尿素排泄量は約 10 分の 1 に減少し、相当する窒素は糞に回収されたという。

【0034】

豚における結果は、腎不全患者に難消化性多糖類を含む食事を供給することによって、血中の含窒素低分子物質の濃度を低下させて、血液透析への移行を遅らせ、または、血液透析の回数を減らすこと、また肝不全患者においては、血中アンモニア濃度をへらして肝昏睡を回避させる手段を供給する可能性を強く支持している。しかしながら、豚での実験の目的、難消化性多糖類の投与量からみて本発明の病態改善用食品が腎不全患者や肝不全患者の病態改善に有効であるとは示唆されるものではない。

【0035】

換言し付言すると、難消化性多糖類を主要成分とする本発明の病態改善用食品は、飲料、クリーム状食品、ゼリー状食品、ビスケット、パン、ケーキ状あるいはクリーム状菓子など、食品の含水量や難消化性多糖類の種類や添加量によって種々の形態と種々の食感の食品に製造することができる。また、成分を混合した粉体で提供することもできるので、利用者は、これを材料として、上述の食品を自家製造することができるし、料理の材料としても用いることもできる。

【0036】

難消化性多糖類として代表的なものは、ペクチンである。ペクチンは、りんごや柑橘類の果実に多量に存在し、それらの果実のジュース搾り粕の中に、高濃度に存在しているのであるから、これから抽出して作り、酸又はアルカリによる脱エステル、精製、乾燥して作ることができる。りんごまたは柑橘類の果皮、あるいは野菜から抽出し酸で脱エステル化した後に濾過し、濃縮した後、アルコールで沈澱させて洗浄、乾燥、粉碎して製造することもできる。本発明に用いるペクチンは、精製したペクチンの外に、りんごジュース搾り粕や柑橘類（みかん、オレンジ、グレープフルーツなど）ジュースの搾り粕もペクチン含有量が高いので、精製ペクチンと同じ目的に使用することができる。すなわち、本発明でいうペクチンには、りんごや柑橘類の搾り粕も含まれるのである。海藻類を原料として同様にして製造したアルギン酸類、フコイダン類、またクエン酸存在下で、ブド

ウ糖を原料として造られるポリデキストロースなどが難消化性多糖類として使用することができる。これらの難消化性多糖類も、本発明の効果の奏される限りは精製品である必要のないことは言うまでもない。

【0037】

このような多糖類は、水に溶かすとき、大量の水を高分子構造の中に取り込んで高い粘性を示すので、飲料とするときには、各難消化性多糖類の濃度は0.5～30%とすることが望ましく、クリーム状食品とするときには、2～30%、ゼリー状では2～30%、ケーキ類では5～60%、ビスケット類の乾燥食品類では5～60%になるように加えて使用することができる。

【0038】

腎不全、または肝不全の患者では、Mg、Zn、Fe、Cu、Co、Mn、Cr、Seなどの微量元素が摂食量の低下、食物の偏りによって、不足することが多く、また血液透析治療を行なっている患者では透析によって体外に失われて欠乏することが多い。

【0039】

本発明の病態改善用食品には、これらの微量元素を金属含有酵母（例えば、オリエンタル酵母工業株式会社製「ミネラル酵母」）などとして添加することによって、安全に、且つ、金属特有の異臭、異味なく、0.01～5.0%添加することができる。これら微量元素を食品として投与することによって患者の欠乏を補うとともに、腸内細菌を活性化することによって、難消化性多糖類を主成分とする本発明の病態改善用食品の有用性をさらに高めることができる。

【0040】

本発明は、血中（血管）から腸管内に排泄される、尿素などの低分子量含窒素化合物を腸内細菌の蛋白質の合成に利用させその菌体を糞便として排出させるという機作を利用して、腸管から血中に再吸収される窒素量を減少させ、その結果、血液中の低分子量含窒素化合物の濃度の上昇を抑制し低下させることを手段とする。この目的を達成するためには、消化酵素によっては容易には消化されないが、腸内細菌には容易に資化され、そのエネルギーが菌体蛋白質の合成に利用されるような難消化性多糖類を処方した食品を投与するのである。

【0041】

もともと、血中の低分子量含窒素化合物、例えば尿素、アンモニアなどは腸管内に体液と共に分泌され、再吸収されることによって、腸内液と血液との間で還流しているのであるから、腸内に分泌される含窒素低分子物質を腸内細菌の蛋白合成のための窒素源として利用させ、菌体を増殖させ、これを糞便として体外に排泄させるならば、含窒素化合物の腸管・血液循環を断ち、血中濃度を低下させ、通常ならばこの化合物の排泄のために腎臓にかかる負荷が軽減される。

【0042】

このような腎臓への負荷の軽減によって、腎臓の糸球体の変性が遅延させられるので、一つには、血液透析療法への移行が遅らせられ、一つには、血液透析の回数を減らすことができると期待できる。

【0043】

本発明による病態改善用食品を腎不全患者が例えば、毎食後または／および食間に定期的に摂取するならば、血中低分子量含窒素化合物の一部は腸内細菌蛋白に転換して糞便として排泄され、血中濃度を低減させ、これによって血液透析療法への移行に抵抗し、あるいは透析回数を減らすなどが可能となり、血液透析療法に関わる諸課題を解決し、且つ、患者のQOLを高めることができる。

【0044】

また、肝不全患者が本発明のような、腸内に分泌されるアンモニアを腸内細菌の菌体蛋白合成に利用させて、糞便に排泄させる生物学的な機作を利用した病態改善用食品を例えば、毎食後または／および食間に摂取するならば、副作用がなく、且つ、大量の吸着剤の服薬という負担を軽減することができる解決策を提供することとなる。

【0045】

尿中の含窒素化合物、特にアンモニアは尿臭の成分であるので、したがって、寝たきりの患者または老人における不感排尿による尿臭を減らすことができる。

【0046】

【実施例】

以下、本発明の病態改善用食品の組成例を示しつつ、本発明を実施例により更

に詳細に説明する。但し、本発明の範囲はこれらの実施例に拘束されることはない。

【 0 0 4 7 】

実施例 1：飲料

下記第 1 表に原料の組成例及びこれに水を加えて飲料としたときの、飲料 1 0 0 g 当たりの固形分量を示す。水の添加によって 1 0 0 g の飲料（製品）とする。

【 0 0 4 8 】

【表1】

第1表

原 料	飲料100g当たりの固形分量	
ポリデキストロース	5	～ 20g
ペクチン	1	～ 20g
果糖	2	～ 5g
クエン酸	100	～400mg
ビタミンC	100	～500mg
ビタミンB ₁	1	～ 20mg
ビタミンB ₂	1	～ 20mg
ビタミンB ₆	0.1	～ 2mg
ビタミンB ₁₂	0.01	～ 1mg
ニコチン酸アミド	1	～ 20mg
葉酸	0.01	～ 5mg
DHA	0.1	～ 0.5g
グリセロ燐酸カルシウム	100	～300mg
MgCl ₂	50	～200mg
Fe含有ミネラル酵母	2	～ 30mg
Zn含有ミネラル酵母	20	～ 50mg
Cu含有ミネラル酵母	2	～ 30mg
Mn含有ミネラル酵母	1	～ 10mg
こんにゃく粉または寒天		適当量
香料（りんご、柑橘類などの香気）		適当量
果物ジュース類またはエキス		適当量
食感改善剤		適当量
甘味料		適当量

これに水を加えて100gとする。

PH: 4.5～5.5、 粘度: 50～500mPas、

色: 淡黄色～淡褐色、 味: 甘味+酸味を適性に調整する。

エネルギー: 10～30kcal/100g

ミネラル酵母は、Cr、又はSe含有ミネラル酵母を適宜加えることができる。

【0049】

第1表の飲料は、1日の摂取量を例示しており、これを毎食後、または透析治療中、または随時一時にまた数回に分けて飲用してもよい。また、実施例2および実施例3に述べるような食品と組合せて摂取してもよい。また、この1日量は

例示であって、これを超えて摂取してもよい。

【0050】

ペクチンは、りんごジュース搾り粕で代用することができる。

【0051】

果糖は、蔗糖、糖アルコールその他の甘味料の単体と、また混合物と置換してもよい。甘味料として、羅漢果エキス、ステビア、甘草エキス等の天然系甘味料も利用できる。

【0052】

食感改善のために、0.1～3 g の寒天粉またはこんにゃく粉を加えてゼリー飲料とすることもできる。

【0053】

この飲料を1日、200～300 g（固形分換算）飲用するとき、当日において摂取する蛋白質のうち4～8 g は腸内細菌蛋白に固定されて、糞便として排泄される。即ち、菌体蛋白の窒素含有量に相当する量の尿素などの低分子量含窒素化合物の血中濃度が下がり、腎臓への負荷を改善することができる。

【0054】

その時の計算式は、下記によって与えられる。

【0055】

即ち、腸内細菌が、腸内に分泌される尿素など低分子量含窒素化合物を窒素源とし、難消化性多糖類を資化することによってエネルギーを得て、菌体蛋白を合成する際には、下記の関係が実験的に証明されることが知られている。

【0056】

(a) 難消化性多糖類のエネルギー含量を一般的に 3.6 kcal/g とし、その50%が菌体に利用されるとき、難消化性多糖類 (A g) が菌体に利用されるエネルギーは、 $A \text{ g} \times 3.6 \text{ kcal/g} \times 0.5 = 1.8 \times A \text{ kcal}$ である。

【0057】

(b) 他方、菌体蛋白の合成に要するエネルギーは、一般に 5.66 kcal/g 蛋白とされ、腸内細菌によるエネルギーの利用効率を44%とするとき、B

g の菌体蛋白の合成には、 $B\text{ g} \times 5.66\text{ kcal} \times 0.44 = 12.8 \times B\text{ kcal}$ が必要となる。したがって、A g の難消化性多糖を経口投与するとき合成される菌体蛋白 (B g) の概略の量は、 $1.8 \times A / 12.8$ で与えられることになる。

【0058】

(c) この実験式を適応すると、実施例 (1) の飲料 300 g / 日摂取するとき、難消化性多糖類の摂取量 (A) は、30 ~ 60 g となるので、そのときに合成される菌体蛋白量 (B) は、4.2 ~ 8.4 g となる。

【0059】

腎症患者 (体重 50 kg) において、蛋白摂取量を 30 g / 日 (0.6 g / kg 体重) とするとき、第 1 表に示す飲料を固形分換算で 300 g / 日の摂取は、この患者に対して 4 ~ 17 % の蛋白摂取量を減らしたと同じ効果を有することになる。

【0060】

実施例 2 : ゼリー状食品

下記第 2 表にゼリー状食品の原料の一部の組成例を示す。

【0061】

【表 2】

第 2 表

原 料	配合量
りんごジュース搾り粕	3 ~ 20 g
ペクチン	1 ~ 10 g
ポリデキストロース	10 ~ 20 g
こんにゃくマンナン又は寒天	0.1 ~ 2 g

水を加えて 60 ~ 105 g とする。

【0062】

果糖、クエン酸、クエン酸ナトリウム、ビタミン C、ビタミン B 類 (B₁、B₂、B₆、ニコチン酸アミド、B₁₂)、微量金属及びミネラル酵母については、飲料の場合 (前実施例) もゼリー状食品の場合 (本実施例) も基本的には同じ

なので、ゼリー状食品の原料組成は、第2表に示す3種の原料に第1表に示す果糖以下の原料を加えることで完成する。これらの原料に水を加えて全量が60～105gとなるように含水量を調節する。

【0063】

このような原料組成によって、製造されるゼリー状食品は、適宜のサイズ、例えば20g、25g、35g入りの容器に密封され、滅菌されている。これらよりも大きい容器でも差し支えない。

【0064】

このようなゼリー状食品（20g入り／個、25g入り／個、または35g入り／個）を毎食後または透析施行中、または随時食べることができる。もし、この食品を1回に1個ずつ、1日に3回摂取したときには、難消化性多糖類の摂取量は略25g／日（20g入り／個）～40g／日（35g入り／個）となつて、当日の食事中蛋白質のうち、3.5g／日（20g入り／個）～6.3g／日（35g入り／個）が腸内細菌蛋白に固定されて、糞便中に排泄されることになる。

【0065】

蛋白摂取量（または窒素量）が経日的に多少の変動するとしても、その量は体外に排泄される総窒素量に等しい。難消化性多糖類の食品摂取は、窒素排泄の主要なルート、即ち、腎臓を経由する排尿、及び大腸経由する糞便のルートのうち、糞便中への排泄の比率を高めることによって、腎臓への負担を軽減することを目的としており、併せて、腸内に分泌される尿素など含窒素化合物を効果よく解毒、除去しようとするものである。

【0066】

ちなみに、肝不全では、腸内に分泌されるアンモニアによって下痢などの消化管障害が生じ易く、患者に苦痛を与えるが、この症状も改善することができる。

【0067】

実施例3：ビスケット、クッキー様食品

難消化性多糖類を主成分として、クッキー、ビスケット、パンまたは煎餅のような乾燥ないし半乾燥状の食品を製造することができる。下記第3表に、その原

料の組成例を示す。

【0068】

【表3】

第3表

原 料	% (乾燥重量)
ポリデキストロース	5～25%
りんごジュース搾り粕	15～40%
ペクチン	3～20%
セルロース・ファイバー	5～10%
オリゴ糖	15～30%
澱粉	5～20%
バター (またはショートニング)	10～20%
その他 (*)	1～10%

(*) 甘味料、香料、ビタミン類、ミネラル類 1～10%は実施例 1 および 2 に準ずる。

【0069】

セルロース・ファイバーは、例えばソルカフロック 300 FCC (ダニスコジャパン (株)) のような微細粉セルロースを用いる。澱粉は、蛋白含量の少ないポテト・スターチ、コーン・スターチ、葛澱粉などが望ましい。薄力小麦粉を澱粉の添加量の範囲内で使用することも許される。

【0070】

このような組成で製造された食品 (例えばクッキー) 10個のうち、毎日6個を摂取したときには、難消化性多糖類の摂取量は、ほぼ30～40gとなり、これによって食事蛋白の4～6gが糞便ルートでバイパスされることになる。

【0071】

実施例 1、2 および 3 に示した飲料、ゼリー、クッキーなどの食品は単独でも組合せても摂取できるので、食事由来の窒素成分を尿以外に糞便の形で、相当量を排泄することができる。本発明の病態改善用食品を、病態食を含む通常の食事と併用し、摂取すれば、より容易により著しい相乗的効果をあげることができる。

【0072】

例えば、飲料（固形分として）100g、ゼリー（25g入り）2個、そしてクッキー様食品6個を1日に何回かにわけて混合摂取するとき、それらによる菌体蛋白合成量は10～15gに達し、それと等量の食事蛋白量相当の低分子量含窒素化合物が、排尿ルートではなく、排便ルートにより排泄される結果になる。

【0073】

実施例4：病態改善試験（その1）

ボランティアの健康人男4人および女4人の計8人に、実施例2によるゼリー状食品3個（各25g）、及び実施例3によるクッキー状食品6個／日を毎食後に混合摂取させた。難消化性多糖類の総量は平均して80g／日となった。1日蛋白摂取量を0.6g／kg体重とした。

【0074】

被検者は、男女それぞれ2群にわけて、クロスオーバー法により実施した。即ち、対照食でスタートした男女各2人は、5日目には試験食期間に入り、4日間継続した。試験食からスタートした男女各2人は、5日目から4日間対照食を摂取させた。

【0075】

被験者には本試験の目的を説明し、給与食品の組成、安全性を説明して文書により承諾を得た。

【0076】

早朝空腹時に採血してBUNを測定し、毎日、全尿を採取して尿中窒素排泄量を測定した。結果を下記第4表に示す。

【0077】

【表4】

第4表

	BUN	窒素量／全尿／日
対照区：	20.8±8.3mg/dl	19.6±7.1g/日
試験区：	14.5±6.5mg/dl	11.5±4.5g/日

【0078】

上記第4表の示す通り、尿への窒素排泄量は、41%減少し、BUNは、30%改善した。

【0079】

実施例5：病態改善試験（その2）

実施例2によるゼリー状食品25g／個を毎日3個、および実施例3のクッキー状食品6個を毎日2～3回にわけて、混合摂取し、糞便中への窒素の排泄量、血中BUNおよび尿中尿素、アンモニア量への影響を検討した。

【0080】

被験者は、血液透析治療には至らないが、BUNが高く、腎臓庇護食を常用している腎不全患者のうち、研究目的、給与食品、検討計画について文書で説明して、協力の意志を文章で確認できた5人を選んだ。患者からは、毎日一定時刻に採血してBUNを測定し、毎日全尿を採取して尿素、アンモニア量を測定した。糞便は、試験期間中7日、8日、9日目の全量を採取して、総窒素量を測定した。尚、7日、8日、9日の食事は、同じ献立を用意し、その全窒素量を測定し、摂取窒素量を算出した。結果を下記第5表に示す。

【0081】

【表 5】

第 5 表

(1) 糞便

試験期間	非投与の対照期間			投与期間		
経過日数	7 日	8 日	9 日	7 日	8 日	9 日
糞便量 (g/日)	95.2 ±32.8	98.5 ±29.1	103.8 ±43.7	93.7 ±28.3	102.9 ±40.2	126.1 ±53.2
総窒素量 (mg/日)	160±15	173±21	168±28	174±8	178±26	187±23

(2) 血液および尿

試験期間		非投与の対照期間					投与期間				
経過日数		1日	4日	7日	10日	14日	2日	4日	7日	10日	14日
血液	BUN mg/dl	35.3	36.2	33.7	34.6	34.8	30.8	28.3	26.1	25.3	24.8
	尿量 L/日	1.51	1.39	1.46	1.53	1.48	1.43	1.56	1.38	1.52	1.48
尿	総窒素量 g/日	47.6	50.8	51.0	43.8	46.1	44.9	39.3	32.7	27.1	21.8

【0082】

第 5 表に示した結果より、試験区においては、供試サンプルの投与により、投与 9 日目の糞便量および糞便への排泄窒素量が増加することが認められた。また、経日的に BUN は 20% 低下し、尿中排泄総窒素量は 30～60% 改善された。

【0083】

実施例 6：病態改善試験（その 3）

被験者として、週 3 回透析している患者を選び、実施例 5 と同様に、研究目的、給与食品、検討計画について文書で説明して、協力の意志を文書で確認できた 5 人を選定して、実施例 5 で給与した食品を同量摂取し、糞便中への窒素の総排泄量および BUN への影響を検討した。結果を下記第 6 表に示す。

【0084】

【表 6】

第 6 表

試験期間	非投与の対照期間			投与期間		
経過日数	7日	8日	9日	7日	8日	9日
糞便量 (g/日)	75.8 ±22.8	81.3 ±29.1	78.8 ±43.7	73.7 ±22.3	82.9 ±30.2	6.1 ±53.2
総窒素量 (mg/日)	130±12	143±23	135±18	139±29	148±26	57±35
BUN mg/dl	68.2	65.6	67.8	61.5	58.7	53.8

【0085】

第6表に示した結果から、試験区においては、供試サンプルの投与により、投与9日目の糞便量および糞便への排泄窒素量が増加することが認められた。また、投与9日目のBUNは20%低下し、改善が認められた。

【0086】

【発明の効果】

本発明による病態改善用食品は、摂取蛋白質の窒素を腸内細菌の菌体蛋白質合成の素材として利用させるという機構を通じて、腸内に排出され、血液・腸管循環する尿素などの含窒素低分子化合物の再吸収を減少させて糞便として排泄させるように作用する。このような機能をもっているため、以下に記載するような効果を奏する。

【0087】

①BUN、アンモニアなど含窒素低分子化合物の血液中濃度を低下させる。②腎不全患者に毎日所定の量を摂食させるとき、腎臓への負荷を減らし、血液透析治療への移行を遅らせることができる。③腎不全のため血液透析治療を行なっている患者に対しては、血液透析回数を減少させることによって精神的、時間的、経済的負担を軽減し、QOLを向上させ、医療費の削減に寄与する。④急性、または慢性肝不全においては、血中アンモニア濃度の低下を通じて肝昏睡に陥る危険を減らし、症状を改善する。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 腎不全や肝不全疾患の治療に伴う血液透析や吸着剤の大量服薬の問題点の優れた解決方法を提供すること。

【解決手段】 難消化性多糖類を主成分とし、蛋白質成分の添加を制限し、必要によっては微量金属類、ビタミン類、油脂類などを添加したことを特徴とする尿素などの血中低分子量含窒素化合物の濃度を低減させる病態改善用食品。

【選択図】 なし

特願 2 0 0 3 - 0 8 6 1 4 1

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [5 9 4 1 8 3 9 2 3]

1. 変更年月日 1 9 9 4 年 1 0 月 3 日

[変更理由] 新規登録

住 所 神奈川県鎌倉市今泉台 7 - 3 - 8

氏 名 弓狩 康三

特願 2 0 0 3 - 0 8 6 1 4 1

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [5 0 3 1 1 2 3 6 3]

1. 変更年月日 2 0 0 3 年 3 月 2 6 日

[変更理由] 新規登録

住 所 福島県白川市白坂字三輪台 1 5 番地

氏 名 医療法人那須高原心臓消化器研究会新白河中央病院